



TITLE:

# 転移性睾丸腫瘍に対する化学療法の検討

AUTHOR(S):

小角, 幸人; 池本, 幸史; 石橋, 道男; 武本, 征人; 長船, 匡男; 板谷, 宏彬

---

CITATION:

小角, 幸人 ...[et al]. 転移性睾丸腫瘍に対する化学療法の検討. 泌尿器科紀要 1979, 25(11): 1151-1156

ISSUE DATE:

1979-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122539>

RIGHT:

# 転移性睾丸腫瘍に対する化学療法の検討

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

小 角 幸 人・池 本 幸 史  
石 橋 道 男・武 本 征 人  
長 船 匡 男・板 谷 宏 彬

## CHEMOTHERAPY OF DISSEMINATED TESTICULAR TUMORS

Yukito KOKADO, Koji IKEMOTO Michio ISHIBASHI  
Masato TAKEMOTO, Masao OSAFUNE  
and Hiroaki ITATANI

From the Department of Urology, Osaka University Hospital  
(Director: Prof. T. Sonoda, M. D.)

Of total 85 cases with testicular germ cell tumors, 13 with non-seminomas have been treated by the combination chemotherapy at the Osaka University Hospital. In this paper we report on 4 such patients with stage II or III that consist mostly of embryonal cell carcinoma, with clinical results as follows: One with complete remission kept on maintenance chemotherapy, one still alive with tumor-bearing, and two others dead owing to advanced tumor growth and severe side effect, respectively.

Literature is reviewed briefly.

睾丸腫瘍の頻度は男子の全悪性腫瘍の1%以下を占めて、比較的稀な疾患であるが、青壮年期に好発し、早期に転移しやすく、予後が不良であることから、社会的にも重要な意味を有する疾患のひとつである。

睾丸腫瘍の治療は、原発巣摘除後、その組織型に従い、転移巣に対する治療が行なわれるが、なかでも、non-seminomatous tumor は放射線感受性が低いために、遠隔転移巣に対する治療は困難をきわめた。

近年の化学療法の発達は欧米においてはめざましい効果をあげるに及び、複数の薬剤を組み合わせ、特定の投与法を設定することにより、単剤に比して、余命延長や副作用の点でよりよい効果を得ている。

最近、非精上皮腫性睾丸腫瘍の転移巣に対して、化学療法を行なう機会を得たのでその結果を報告するとともに、若干の考察を加えたい。

### 症 例

大阪大学泌尿器科学教室において、1957年1月より1978年9月末までに経験した睾丸腫瘍は91例であり、うち85例が germinal cell tumor であった。

Table 1 はその91例を治療および組織別に示したものであるが、化学療法を行なったものは、Dixon & Moore の分類<sup>1)</sup>に従い、II型7例、III型1例、IV型4例、V型1例、および細網肉腫2例の計15例である。

化学療法を行なった germinal cell tumor 13例を、Walter Reed Army Hospital の方式<sup>2)</sup>に従い、初診時の stage 別に分類すれば、stage I-A 6例、stage I-B

Table 1. Number of Cases by Therapeutic Procedure

Therapeutic procedure	Child	Adult	Pathologic classification							Total
			I	II	III	IV	V	Others		
O alone	14	8	2	6	9	2	1	2	22	
O + R	0	46	36	4	0	3	1	2	46	
O + N	0	7	0	2	1	3	1	0	7	
O + C	1	2	0	2	1	0	0	0	3	
O+R+N	0	1	1	0	0	0	0	0	1	
O+R+C	0	2	0	0	0	0	0	2	2	
O+N+C	1	8	0	5	0	3	1	0	9	
O+R+N+C	0	1	0	0	0	1	0	0	1	
Total	16	75	39	19	11	12	4	6	91	

O: Orchiectomy N: Lymphadenectomy  
R: Radiation C: Chemotherapy

2例, stage II 3例, stage III 2例となる。

stage I-A の6例には, 手術後, 予防的に cyclophosphamide, bleomycin, actinomycin D を併用したものであり, 全例に腫瘍の再発を認めず, 生存している。

また stage I-B の2例中, 1例は高位除辜術後2年

で死亡し, 1例は2年5カ月を経て健在であるが, これら low stage の症例についての化学療法の意義については, さらに多くの症例と長期の経過観察の結果を待たねばならない。

今回, 報告するのは stage II および stage III の4

Table 2. 4例の概略

	Age	Primary Side	Pathological diagnosis	Stage	$\alpha$ -Feto protein	Urinary HCG	Metastases
Case 1 HT-76	19	Rt	Embryonal ca. + Yolk sac tumor	III	(-)	(+)	Paraortic L.N. Lung
Case 2 HT-82	28	Lt	Embryonal ca. + Seminoma	II	(-)	(-)	Paraortic L.N. Lung Liver
Case 3 HT-88	40	Lt	Embryonal ca.	II	(-)	(-)	Paraortic L.N. Lung
Case 4 HT-93	27	Lt	Chorio ca. + Embryonal ca. + Terato ca.	I	(-)	(-)	Post. mediastinum Virchow Liver

Case 1. (HT-76) 19y.o.

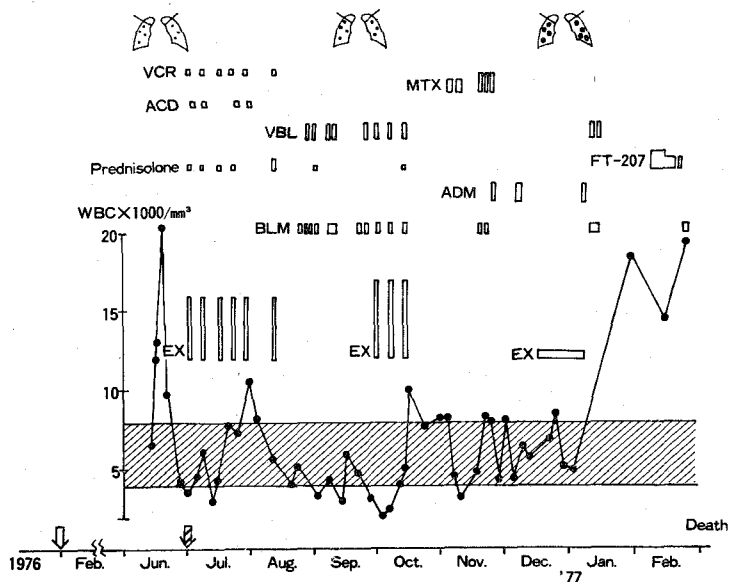


Fig. 1. 症例1の臨床経過

VCR : vincristine  
ACD : actinomycin D  
EX : cyclophosphamide  
VBL : vinblastine  
BLM : bleomycin  
MTX : methotrexate  
ADM : adriamycin  
↓ : 初診, ㄧ : 高位除辜術

例であり，その概略を Table 2 に示す.

いずれも、一側陰嚢内容の無痛性腫脹を主訴とし、  
 睪丸腫瘍が疑われ、高位除睪術にて、組織学的診断を  
 得たあと、遠隔転移巣の検索が施行された。

遠隔転移の有無にかかわらず、症例1をのぞいては、後腹膜リンパ節廓清術が施行されている。

尿中 HCG は症例 1 のみが陽性であり，他は陰性であった。

以下、おのおのの症例の経過を示す.

症例 1 : 19歳, 学生 (Fig. 1)

来院時，すでに多発性の肺転移巣が認められた。

cyclophosphamide 800 mg, actinomycin D 4.5 mg  
×2, vincristine 2 mg を1クールとし、5クールまで  
毎週行なったが胸部レ線、腫瘍陰影の縮小は認めら  
れなかった。

つぎに、bleomycin 15 mg/day の連続投与を行なったところ、胸部レ線上、腫瘍陰影のわずかな縮小を認めたため、bleomycin 15 mg, vinblastine 10 mg×2 を2週間で2クール、その後、cyclophosphamide 1000 mg, bleomycin 15 mg, vinblastine 10 mg を1クールとし、3クールまで毎週行なったが、腫瘍の縮小なく、発熱、全身倦怠感が出現したため、しばらく経過観察した。

下熱後，methotrexate 20 mg，5日間連続投与，methotrexate 30 mg，bleomycin 15 mg，adriamycin 30 mg の3剤併用療法，FT-204 1200 mg/day 連続投

与など試みたが、胸部レ線上、腫瘍陰影は増大するのみであり、高位除臍術後8カ月で死亡した。

解剖所見は肺転移のほか後腹膜にも巨大な転移巣を認めるとともに下大静脈に腫瘍栓塞を認めた。

転移巣の組織は choriocarcinoma + embryonal carcinoma であった.

症例 2 : 28歳, 会社員 (Fig. 2)

左睪丸の腫脹を主訴として来院，後腹膜リンパ節造影にて鶏卵大の転移巣を認めたが，手術的にこれを摘除し，術後同部位に放射線療法を行なった。

この放射線療法中に肺転移巣が出現したため化学療法を開始した。

cyclophosphamide 100 mg×5, bleomycin 15 mg, actinomycin D 1 mg, methotrexate 20 mg, OK-432 1 K.E.×5, を1クールとし、5クールまで毎週行なったが、腫瘍の縮小がみられないため、actinomycin Dにかえて、5FU 500 mg, vincristine 1 mgを併用し、4クールまで毎週行ない、その後、cyclophosphamideとOK-432だけをのぞいて、さらに3クール行なったが、投与期間中、胸部レ線上、腫瘍陰影の縮小は認められず、むしろ徐々にではあるが、次第に増大した。

しかし、その間新しい転移巢は出現しなかった。

この後、肺転移巣に対して左肺下葉切除術を行ない退院したが、術後約2ヵ月後、左肺転移巣再発のため再入院した。

入院後ただちに、ifosfamide 2 g, 4日間連続投与を

**Case 2. (HT-82) 28y.o.**

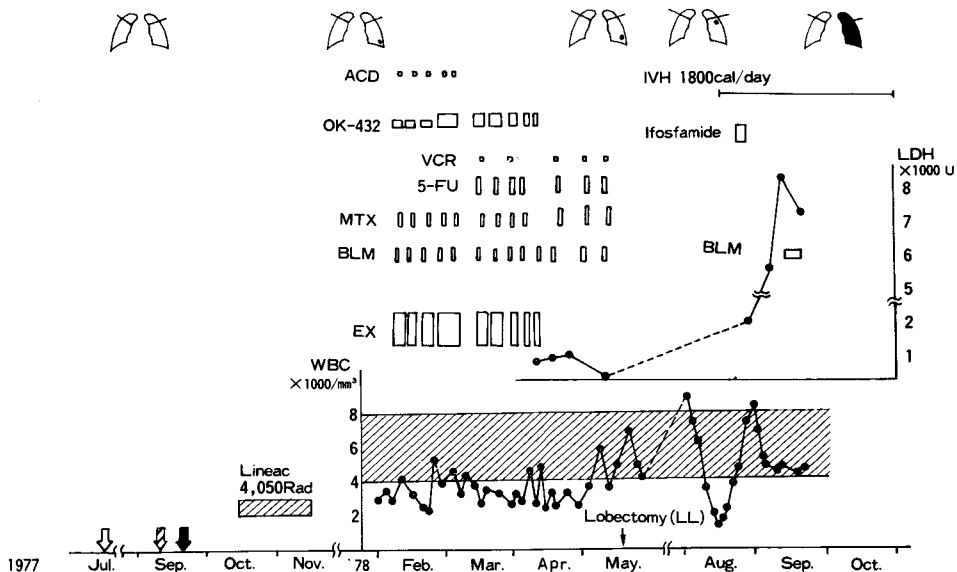


Fig. 2. 症例 2 の臨床経過  
↓: 後腹膜リンパ節廓清術

行なったが、胸部レ線上、腫瘍陰影の縮少は認められず、著明な白血球減少がみられた。

その回復を待つため経過観察していたところ、左肺転移巣および後縦隔転移巣の増大のため、左無気肺となった。

縦隔部に放射線療法を施行しながら、今後の化学療法を検討中である。

症例3：40歳，会社員 (Fig. 3)

初診時、リンパ節造影にて鳩卵大の後腹膜リンパ節転移が認められたため、後腹膜リンパ節廓清術後、再発予防の目的で、cyclophosphamide 100 mg × 5, bleomycin 20 mg, actinomycin D 1 mg を1クールとし、2クール行なったあと、外来にて経過観察していたところ、廓清術後6カ月で、両肺野に多発性の転移巣が出現した。

再入院後、cyclophosphamide 100 mg × 5, metho-

### Case 3. (HT-88) 40y.o.

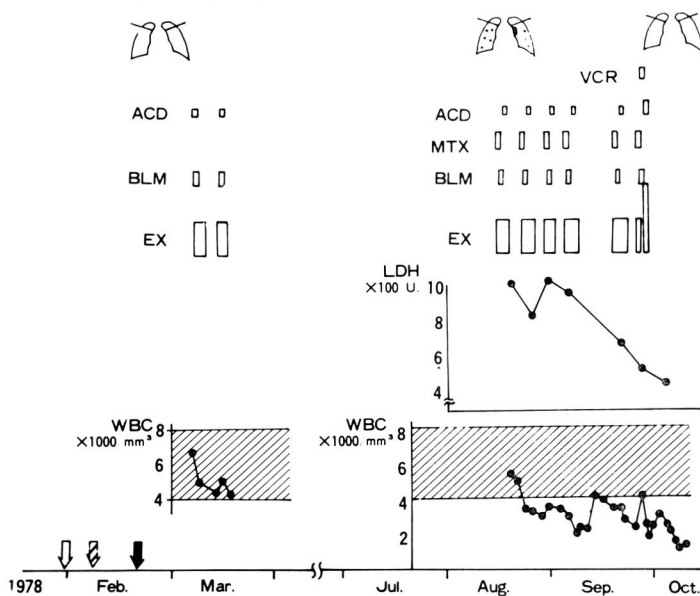


Fig. 3. 症例3の臨床経過

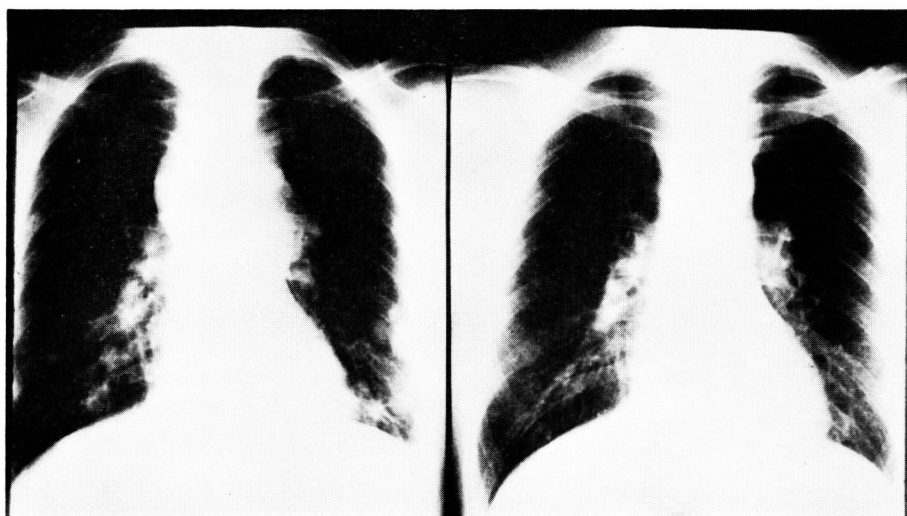


Fig. 4. 症例3の胸部正面像  
左：治療前 右：治療2カ月後

trexate 25 mg, bleomycin 15 mg, actinomycin D 2 mg を1クールとし、4クールまで毎週行なった。

胸部レ線、腫瘍陰影は著明に縮小し、一部完全消失も認められたが、白血球減少のため一時休薬し、白血球数の回復後、さらに1クール施行した。

しかし、腫瘍陰影の増大を認めたため、vincristine 3 mg を加え、cyclophosphamide を500 mg に増量したところ、再び腫瘍陰影の縮小が認められた。

化学療法を開始して2ヵ月後には胸部レ線、腫瘍陰影は完全に消失し (Fig. 4)、自覚症状も認められなくなった。

その後、経過観察しながら、再発予防の目的で投与間隔をあけて上記薬剤を投与中である。

症例4：27歳、技師 (Fig. 5)

某医にて、高位除睾術、後腹膜リンパ節の部分剔除術を受けたが、5ヵ月後、左頸部に腫瘍形成があり、生検にて、choriocarcinoma + teratocarcinoma の組織学的診断を得たため化学療法の目的で当科に転医入院した。

入院時、Virchow 転移および食道造影にて後縦隔にも転移巣を認めたが肺転移はなかった。

入院後、ただちに経中心静脈高カロリー輸液法を併用して、cyclophosphamide 100 mg × 5, bleomycin 20 mg, actinomycin D 2 mg, を2クール行ない、methotrexate 25 mg を加え、化学療法を継続しよう

としたが、化学療法開始後10日目ごろより、強度の全身倦怠感が出現し、白血球数が1000/mm<sup>3</sup>台、血小板数が数万台と著明に減少し、敗血症による endotoxin shock にて死亡した。

## 考 察

1960年 Li et al.<sup>3)</sup> が、遠隔転移をする睾丸腫瘍に対し、chlorambucil, actinomycin D, methotrexate の3剤併用による化学療法の有効性を報告して以来、数多くの薬剤組合せによる化学療法が行なわれてきたが、今だに確立された投与方法はないように思われる。

Samuel et al.<sup>4)</sup> は、70例に bleomycin を中心とした併用療法を行ない、22例の完全寛解をふくむ75%の寛解率を得ており、Wittes et al.<sup>5)</sup> は、47例に bleomycin, actinomycin D, vinblastine の3剤併用を行ない、34%に寛解を得ている。

また、Klepp et al.<sup>6)</sup> は、43例に vinblastine, adriamycin, cyclophosphamide, actinomycin D, medroxyprogesterone acetate の5剤併用療法を行ない、14例の完全寛解を含む72%に寛解を得ている。

われわれの症例は、数もすくなく、投与薬剤の組合せも異なるため、化学療法に対する統計的評価はおこなえないが、4例中1例で著効を示したにすぎない。

### Case 4. (HT-93) 27y.o.

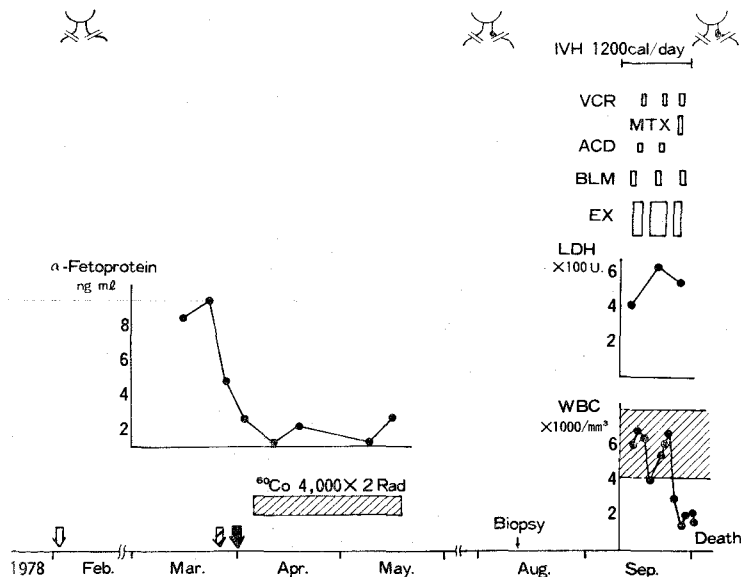


Fig. 5. 症例4の臨床経過  
IVH: 経中心静脈高カロリー輸液法

近年, cis-platinum が抗癌剤として導入され, Einhorn & Donohue<sup>7)</sup> は, 20例中16例の完全寛解を含む 100% の寛解率を報告しているが, 本邦においても cis-platinum の早期導入が望まれる。

多剤併用療法の意義, 目的は第 1 に, 作用機序の異なる種類の抗癌剤の抗腫瘍効果を互いに補い合せて, 抗腫瘍効果を高めることである。

腫瘍を構成する細胞は単一ではなく, 種々の細胞が混在しており, ある種の薬剤に感受性を示すものもあれば, 耐性をもつものもあると考えられる。

したがって, 作用機序の異なる薬剤を併用することにより, 単独投与ではその有効性に限度のある抗腫瘍効果を高めることができると思われる。

第 2 には, 相加・相乗効果が期待できることである。

抗癌剤のある特定の組合わせを同時投与することにより, その抗腫瘍効果が著しく増強されることがあるとされているが<sup>8,9)</sup>, これはその特定の組合わせによる何らかの薬理学的機序が関与していると考えられる。

第 3 には, 多種類の薬剤を併用することによって, おおのこの薬剤の使用量を単独投与時の使用量よりも減少でき, それによって副作用を少なくできることである。

さらに, 第 4 としては, cell kinetics より見た synchronization<sup>10,11)</sup> を考えた投与方法である。

腫瘍を構成する細胞は, それぞれ別個の cell cycle で分裂増殖し, その phase はまちまちであるため, phase specific drug は全細胞に作用するとは限らない。そこで何らかの方法により phase を同調せしめた後, phase specific drug を投与しようとするのが, synchronization であり, 実験動物を用いての研究<sup>12)</sup> などが報告されているが, 臨床的に応用されるにはさまざまな問題が, まだ残されている。

そのひとつとして, 正常細胞の周期をも同調させることにより, 骨髄抑制などの副作用がより重篤になるおそれがある<sup>13)</sup> ということである。正常細胞と腫瘍細胞の cell cycle の相違点を正確に把握することが, 今後に残された課題であろう。

最後に, 症例 3 と症例 4 は体格もほとんどかわらないため, 全く同じ投与方法を行なったにもかかわらず, 結果において大きな違いがでたことから, 投与量

についても きめ細い配慮が必要であることを痛感した。

また, 癌の化学療法の今後の問題として, 個々の症例のもつ腫瘍細胞に対して感受性を有する抗癌剤をいかに選択し, 選択した薬剤をどのように組合わせ, どのように投与するか, 充分検討されねばならない。

## 結 語

1957年 1 月以来, 教室で経験した睾丸腫瘍 91 例のうち, 15 例に化学療法を施行した。

今回は, stage II および stage III の 4 例に対して, 多剤化学療法を施行した結果, 1 例で著効を示し, 1 例は副作用で死亡した。今後, さらに最良の薬剤組合わせと個々の症例にあった投与形式の検討が要望される。

稿を終るにあたり, 御校閲をいただきました恩師園田孝夫教授に感謝致します。なお, 本論文の要旨は 1978 年 10 月, 鳥羽市でおこなわれた第 3 回泌尿器がん化学療法研究会で発表した。

## 参 考 文 献

- 1) Dixon, F. J. and Moore, R. A.: Cancer, 6: 427, 1953.
- 2) Borski, A. A.: Cancer, 32: 1202, 1973.
- 3) Li, M. C. et al.: J. A. M. A., 174: 1291, 1960.
- 4) Samuels, M. L. et al.: Cancer, 36: 318, 1975.
- 5) Wittes, R. E. et al.: Cancer, 37: 637, 1976.
- 6) Klepp, O. et al.: Cancer, 40: 638, 1977.
- 7) Einhorn, L. H. and Donohue, J. P.: J. Urol., 117: 65, 1977.
- 8) Ota, K. et al.: Cancer Chemother. Rep., 56: 373, 1972.
- 9) 星野 章: 医学のあゆみ, 85: 121, 1973.
- 10) 御供泰治・太田和雄: 癌と化学療法, 5: 709, 1978.
- 11) 土屋 純・前川 正: 癌と化学療法, 5: 717, 1978.
- 12) Volm, M. et al.: Eur. J. Cancer, 13: 1099, 1977.
- 13) V. Putten, L. M. et al.: Eur. J. Cancer, 12: 79, 1976.

(1979年 7 月 18 日受付)